

**Planning and Optimizing Treatment Plans for  
Actively Scanned Proton Therapy: evaluating and  
estimating the effect of uncertainties**

A dissertation submitted to  
ETH ZURICH

for the degree of  
Doctor of Sciences

presented by  
FRANCESCA ALBERTINI  
Dip. Phys., Università degli Studi di Milano, Italy

born on February 28, 1978  
citizen of Italy

accepted on the recommendation of

Prof Dr. G. Dissertori, examiner  
Prof Dr A.J. Lomax, co-examiner  
PD Dr U. Schneider, co-examiner

# Abstract

Great advances have been made in the delivery of external beam radiotherapy with photons, through the development of intensity modulated radiotherapy (IMRT). Similar developments are being pursued in proton therapy, work that is being pioneered at the Paul Scherrer Institute (PSI) through the development of active scanning and intensity modulated proton therapy (IMPT). With IMPT, highly conformal dose distributions can be delivered through the application of multiple, angularly spaced fields, each applying an optimized pattern of spatially varying particle fluences. In other words, Bragg peaks are spatially distributed in three dimensions and are simultaneously optimized for all field directions. Due to the large number of optimization parameters and the relatively basic goals of radiotherapy planning, it has been found for IMRT, and it is even more valid for protons, that the problem of optimization is highly degenerate: that is, there are many fluence profiles that meet the main planning aims. Thus, the result of the optimization will generally depend on the starting conditions. In this work it has been studied how the manipulation of the starting conditions influences the optimized IMPT plan. In particular, how results can be ‘steered’ by the user such as to provide plans which are, for example, more robust to potential delivery errors, and consequently safer to be delivered.

Furthermore, to properly perform the analysis of plan robustness a new method to evaluate and display plan robustness have been introduced, namely the max-to-min error bar distribution. With this model all the distributions of uncertainties are collapsed into a single distribution, for more simple analysis. Although this concept has been applied to proton plans, it can be easily extended to all kind of radiation therapy plans (e.g photons, protons, ions).

Finally, clinically similar plans but with very different Bragg peak distributions have been dosimetrically verified to assess the accuracy of their delivery both in nominal and under different error conditions. An anthropomorphic phantom has been customized to acquire these measurements as closely as possible to the clinical situation. Furthermore, these measurements have been used to validate the robustness analysis we have developed.

# Riassunto

La radioterapia coi fotoni ha compiuto negli ultimi anni degli enormi progressi con l'avvento della radioterapia ad intensità modulata (IMRT). Un simile progresso è altresì avvenuto nel campo della protonterapia, sviluppo che ha avuto come pioniere il Paul Scherrer Institute (PSI) attraverso l'implementazione dello scanning attivo dei protoni (*active scanning*) e della protonterapia ad intensità modulata (IMPT). I piani IMPT consentono di rilasciare al tumore una distribuzione di dose altamente conformazionale. Questo si ottiene mediante la sovrapposizione di più fasci di protoni, ciascuno dei quali emette delle particelle distribuite nello spazio con un profilo di fluensa ottimizzato e piuttosto complesso. In altre parole, i picchi di Bragg sono spazialmente distribuiti in 3D e sono ottimizzati contemporaneamente per tutte le direzioni dei campi. Grazie sia al numero di gradi di libertà a disposizione dell'algoritmo di ottimizzazione sia ai relativamente semplici obiettivi definiti per la pianificazione del trattamento di radioterapia, il problema da risolvere durante il processo di ottimizzazione è altamente degenerativo. Questo significa che esistono più soluzioni di profili di fluensa che soddisfano gli stessi obiettivi di pianificazione (risultato in precedenza dimostrato per l'IMRT ed è ancora più valido per i protoni). Quindi, il risultato dell'ottimizzazione dipende, tra gli altri fattori, anche dalle condizioni iniziali.

In questo lavoro abbiamo studiato come la scelta di differenti condizioni iniziali possa influenzare l'ottimizzazione dei piani IMPT. In particolare abbiamo verificato come le soluzioni possano essere 'guidati' dall'utente in modo da ottenere piani con caratteristiche diverse, come, ad esempio, il fatto di essere più robusti (cioè, meno dipendenti) per eventuali incertezze (i.e. errori nel set-up del paziente, nella calibrazione della CT, etc..) che possono capitare durante la terapia, e di conseguenza essere più sicuri. Inoltre, abbiamo introdotto un nuovo metodo per poter valutare la robustezza dei piani in funzione degli errori e per visualizzare le aree più soggette all'effetto delle incertezze. Con questo metodo si riducono tutte le distribuzioni di dose derivanti dalle varie incertezze in un'unica distribuzione, che pertanto risulta più facile da analizzare. Questo concetto è stato sviluppato ed applicato ai piani di protoni, ma può essere facilmente esteso a tutti i tipi di piani di radioterapia (ad esempio fotoni e ioni).

Infine, piani clinicamente molto simili tra loro (cioè con la stessa distribuzione di dose nel volume bersaglio e che rispettano gli stessi limiti di dose agli organi a rischio) ma con diverse distribuzioni di picchi di Bragg sono stati valutati dosimetricamente per stimare l'accuratezza della loro distribuzione di dose, sia in condizioni nominali che in presenza di errori. Un fantoccio antropomorfo è stato personalizzato per acquisire tali misurazioni in condizioni il più possibile simile ad una situazione clinica. Queste misure sono altresì state utilizzate per la validazione del metodo di analisi della robustezza qui introdotto.